

Aus dem Pathologischen Institut
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Prof. Dr. H. Bredt

Untersuchungen über die Häufigkeit von Lochkernen in der gesunden und kranken menschlichen Leber

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz

vorgelegt von
Heinz Kemmer
aus Mainz

Mainz 1966

1968

Aus dem Pathologischen Institut
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Prof. Dr. H. Bredt

Untersuchungen über die Häufigkeit von Lochkernen in der gesunden und kranken menschlichen Leber

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz

vorgelegt von
Heinz Kemmer
aus Mainz

Mainz 1966

D e k a n : Prof. Dr. L. Diethelm

R e f e r e n t : Prof. Dr. Dr. W. Busanny-Caspari

K o r r e f e r e n t : Prof. Dr. H. Bredt

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Februar 1968

Meiner lieben Frau
Elisabeth
in Dankbarkeit
gewidmet



Schon vor 60 Jahren berichteten mehrere Autoren (MEIXNER, BEST, ASKANAZY, HUEBSCHMANN), bei der mikroskopischen Untersuchung von Lebergewebe gelegentlich glasklare Aufhellungen in den Kernen der Parenchymzellen bei der üblichen Färbung mit Haematoxylin-Eosin gefunden zu haben. Wegen ihres nachweisbaren Glykogengehaltes wurden diese Kerne anfänglich als Glykogenkerne bezeichnet. Die Problematik ihrer Genese hat jedoch dazu geführt, daß sich in letzter Zeit mehr der Begriff des vakuolenhaltigen Kernes bzw. der Ausdruck "Lochkern" durchgesetzt hat. Bisher wurde das Auftreten dieser Lochkerne besonders häufig beim Diabetes mellitus beobachtet und bei dieser Erkrankung auch im einzelnen beschrieben. Im Rahmen solcher Untersuchungen befaßten sich u. a. CAZAL und MIROUZE sehr eingehend mit der Genese der Kernvakuolen beim Diabetes, sie deuteten sie als Folge einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels.

Da Lochkerne normalerweise in der Leber nicht vorhanden sind, liegen in der Literatur bisher wenig Angaben über das Auftreten dieser Kernanomalie bei anderen Lebererkrankungen vor. Die vorliegende Arbeit hat daher den Versuch unternommen, genauere Angaben über Häufigkeit und topische Verteilung der Lochkerne in Punktaten lebergesunder und leberkranker Personen zu erhalten und dabei möglicherweise geschlechts- oder altersbedingte Unterschiede festzustellen. Insbesondere wurde zu klären versucht, ob dem Auftreten der Lochkerne bei den verschiedenen Krankheitsbildern in pathognomonischer Hinsicht größeres Gewicht beizumessen ist oder nicht. Dagegen sollte es nicht Aufgabe dieser Arbeit sein, sich mit der Genese von Lochkernen zu beschäftigen.

M A T E R I A L U N D M E T H O D E

Die mikroskopischen Untersuchungen wurden am Pathologischen Institut der Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. H. BREDT) durchgeführt.^{+) Es wurden 625 Leberbiopsien auf ihre Anwesenheit von Lochkernen überprüft; dabei gelangten von einem Präparat immer mehrere Schnitte zur Untersuchung. Zur Verwendung kamen in der Überzahl der Fälle mit Haematoxylin und Eosin gefärbte Schnitte, in denen die Lochkerne in Form mehr oder minder großer Blasen in Erscheinung traten. Der Formenreichtum dieser Blasen erstreckte sich von kleinsten Vakuolen in normal großen Kernen bis zu großen, glasklaren kugeligen Blasen, welche den stark vergrößerten Kern völlig einnahmen und das Kernplasma zu einem feinen, peripher gelegenen Ring komprimierten. In den seltenen Fällen, in denen keine Schnitte mit Haematoxylin-Eosin-Färbung zur Verfügung standen, wurde auf ein Präparat mit Fett- oder Eisenfärbung zurückgegriffen.}

Das zahlenmäßig unterschiedliche Auftreten der Lochkerne in den Präparaten führte zur Einteilung in vier Stärkegraden:

<u>STÄRKEGRAD I</u>	Keine Lochkerne
<u>STÄRKEGRAD II</u>	Wenig Lochkerne
<u>STÄRKEGRAD III</u>	Viele Lochkerne
<u>STÄRKEGRAD IV</u>	Sehr viele Lochkerne

Mit dem STÄRKEGRAD I wurden alle diejenigen Präparate bezeichnet, in denen keine Lochkerne festzustellen waren.

^{+) Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. H. Bredt für die an seinem Institut gewährte Unterstützung sowie für die Überlassung der histologischen Präparate.}

Bei STÄRKEGRAD II betrug die Anzahl der aufgefundenen Kernvakuolen bis zu 25 im ganzen Präparat. Zum Teil waren die aufgefundenen Lochkerne im Präparat bzw. Schnitt nur auf ein bis zwei Stellen lokalisiert und lagen dort in Haufenform zusammen; das übrige Präparat hingegen war völlig frei von vakuolenhaltigen Kernen.

STÄRKEGRAD III In den Präparaten dieser Gruppe ließen sich bis zu 100 Lochkerne auffinden. Meist waren nur einzelne Schnitte bzw. Lappchen eines Präparates stärker von Lochkernen angefüllt, während in dem restlichen Teil nur wenige oder gar keine Lochkerne aufzufinden waren.

Lag die Anzahl der Lochkerne über 100 im Präparat oder um ein Vielfaches darüber, so gehörten sie zum STÄRKEGRAD IV. Meist traten in diesen Fällen die Vakuolen so zahlreich auf, daß eine genaue Lokalisation im Präparat bzw. in den Schnitten nicht mehr möglich war.

Bei den mikroskopischen Untersuchungen konnte beobachtet werden, daß sich bei mehreren Schnitten des gleichen Präparates nur in einem einzigen Schnitt Lochkerne feststellen ließen, während alle übrigen völlig lochkernfrei waren. Diese Beobachtung ließ sich durch die ganze Versuchsserie verfolgen. Sie läßt den Schluß zu, daß ein lochkernfreies Präparat nicht beweisend ist für die Lochkernfreiheit der gesamten Leber.

Statistische Methoden +)

Es wurde das sog. χ^2 -Verfahren nach PEARSON angewandt,

+) Herrn Prof. Dr. Koller, Direktor des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz, und Herrn Dr. Fassl sei auch an dieser Stelle für ihre bereitwillige Beratung und Hilfe herzlich gedankt.

in dem von den absoluten Zahlen ausgegangen wird und bei dem keine Voraussetzungen über Annäherungen an bestimmte theoretische Verteilungen an das Material gestellt werden müssen. Die Werte werden in einer sog. $r \times s$ -Kontingenztafel eingetragen, in der die Beobachtungseinheiten nach zwei Merkmalen a und b "Stufen" $a_1, a_2 \dots a_i \dots a_r$ und $b_1, b_2 \dots b_j \dots b_s$ aufgegliedert werden. Die Anzahl der "Fälle" in den einzelnen "Fächern" a_i, b_j sei durch n_{ij} angegeben. Die am Rand der Kontingenztafel eingetragenen Zeilen- und Randsummen $n_{1.}, n_{2.} \dots n_{i.} \dots n_{r.}$ und $n_{.1}, n_{.2} \dots n_{.j} \dots n_{.s}$ werden Randsummen genannt. Die Gesamtsumme aller Häufigkeiten der Kontingenztafel erhält das Symbol $n_{..}$. Mit Hilfe dieser Randsummen wird für jedes n_{ij} ein Erwartungswert E_{ij} berechnet nach der Formel

$$E_{ij} = \frac{n_{i.} \times n_{.j}}{n_{..}}$$

(Erwartungswert des Fächers $a_i b_j$ in der i -ten Zeile der j -ten Spalte). Soll nun geprüft werden, ob statistische Hinweise einer gegenseitigen Beeinflussung der Merkmale a und b bestehen (0-Hypothese: Die a - und b -Klassifizierungen sind unabhängig voneinander), so müssten bei Zutreffen der Nullhypothese in den einzelnen Fächern $A_i B_j$ die absoluten, beobachteten Werte (n_{ij}) nur zufällig von den erwarteten Werten (E_{ij}) abweichen. Sind die Abweichungen sehr groß, so muß die Nullhypothese verworfen werden, da große Abweichungen bei Zutreffen der Nullhypothese nur selten vorkommen. Die Signifikanz dieser Abweichungen wird mit χ^2 als Prüfgröße getestet. χ^2 wird wie folgt berechnet:

$$\chi^2 = \sum_{i,j}^{rs} \frac{(n_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

Ein Resultat wird als statistisch gesichert oder als

signifikant angesehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit (P), also die Wahrscheinlichkeit, die Nullhypothese zu verwerfen, obwohl sie zutrifft, höchstens 1 % beträgt ($P \leq 1 \%$). Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P \leq 5 \%$ nannten wir die Resultate statistisch auffällig. Den Freiheitsgrad (Fg) der Kontingenztafel bestimmt man aus $Fg = (r - 1) \cdot (s - 1)$. Bei den 2×2 - Tafeln wurde die Yates'sche Korrektur berücksichtigt.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß an den 625 Leberpunktaten insgesamt 735 Diagnosen gestellt wurden, 110 Präparate also doppelt ausgewertet wurden. Am häufigsten wurde die Doppeldiagnose "Fettleber" und "Leberentzündung" gestellt.

DIE LOCHKERNE DER LEBERZELLEN

IHRE BEURTEILUNG IN DER LITERATUR

Die typischen Veränderungen der vakuolenhaltigen Leberzellkerne (Lochkerne) wurden erstmalig von PAUL EHRLICH im Jahre 1883 in seiner Arbeit über das Vorkommen von Glykogen im diabetischen und normalen menschlichen Organismus beschrieben: "In derartigen Zellen fand man gewöhnlich eine Glykokugel, die bald größer bald kleiner, häufig von Kerngröße war, und die von dem Protoplasma der Leber meistens durch eine anscheinend leere Kugelschale getrennt war." Nach seiner Schilderung scheint EHRLICH jedoch nicht erkannt zu haben, daß sich das Glykogen wirklich in den Zellkernen befand. Ein Jahr später sprach FRERICHs, in dessen Klinik EHRLICH seine Untersuchungen ausgeführt hatte, in seinem Buch "Über den Diabetes" unter Heranziehung von dessen Präparaten erstmals von einer Glykogenablagerung im Leberzellkern. Diese Beobachtung wurde später zwar von COYNE und auch von PODWYSOTZKY bestätigt, ihr jedoch wenig Beachtung geschenkt. Nach KLESTADT gebührt aber erst MEIXNER das Verdienst der Entdeckung des Kernglykogens, da er 1906 mittels der damals neu-entwickelten BEST'schen Färbemethode erstmalig Leberpräparate mit Glykogenablagerungen in den Kernen genau demonstrieren konnte. MEIXNER beschrieb seine Beobachtungen folgendermaßen: "In blasig gequollenen Kernen, von denen nur eine feine Kontur sichtbar ist, sieht man bei der BEST'schen Färbung rote grobe Körner und Schollen, die nach Speichelbehandlung schwinden."

ASKANAZY und HUEBSCHMANN berichteten 1907 über eine "Glykogenschwellung der Leberzellkerne" besonders beim

Diabetes mellitus, aber auch bei anderen Erkrankungen. Ihre Untersuchungen erstreckten sich auf 40 Fälle, davon 5 Diabetiker. Sie kamen bei ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß sich Kernglykogen nur in Kernen solcher Zellen fand, deren Protoplasma glykogenfrei war, und daß gerade beim Diabetes mellitus sehr reichlich Kernglykogen zu finden war. Im Anfangsstadium trat das Glykogen in den "anscheinend ganz unveränderten" Kernen in Form einiger weniger Tröpfchen auf. Im späteren Stadium sahen sie große, hell-blassig aufgetriebene Kerne mit stark gefärbter Kernmembran. Das Glykogen fanden sie dann vieltalig in Form kleiner Tröpfchen, größerer Kugeln und Schollen. Was die Lokalisation der Glykogenkerne anbetraf, so beobachteten sie ihr Auftreten meist in einzelnen Gruppen, aber nie gleichmäßig verteilt. ASKANAZY und HUEBSCHMANN stellten im Hinblick auf die Bedeutung des Kernglykogens die Hypothese auf, daß die Leberzellkerne unter gewissen Umständen einen Teil der Protoplasmafunktion übernahmen. Ob diese Erscheinungen jedoch noch im Bereich physiologischer Vorgänge bei den Zellen liegen, darüber konnten ASKANAZY und HUEBSCHMANN keine Antwort geben.

Im gleichen Jahr berichtete BEST über seine Beobachtungen von Glykogen in Leberkernen beim Diabetes mellitus. Bei Färbung mit Haematoxylin seien die glykogenhaltigen Kerne sehr blass und homogen, die Kernwand jedoch stärker gefärbt. Das Glykogen fand er in Form kleiner, runder Kugeln, die zum Teil konfluierend den ganzen Kern ausfüllten, im Gegensatz zum scholligen Aussehen im Zellprotoplasma. Auch BEST bestätigte die Angaben von ASKANAZY und HUEBSCHMANN, daß in Lebern mit glykogenhaltigen Kernen das Zellprotoplasma nur an wenigen Stellen glykogenbeladen war.

Auch RÜSSELE und KARAMITSAS bestätigten die Befunde von ASKANAZY, HUEBSCHMANN und BEST, glaubten aber, daß das Glykogen unter pathologischen Verhältnissen im Zellkern als dem "Zentralfabrikationsort" gebildet und von dort aus ins Protoplasma ausgestoßen würde. ASKANAZY weist diese Hypothese RÜSSELEs nachdrücklich zurück, da auch nach stärkerer Glykogenfüllung des Kernes das Protoplasma in der Regel frei bleibe. KARAMITSAS hält demgegenüber den Austritt des Glykogens aus dem Kern in so großer Schnelligkeit für möglich, daß er histologisch nicht feststellbar sei; andererseits werde das aus dem Kern austretende Glykogen durch das sog. "zuckerbildende Ferment" sofort in Zucker umgewandelt. Unter krankhaften Umständen aber würde das Glykogen in den Kernen zurückgehalten und es komme dann durch "Wasseranziehung" zu einer blasigen Auftreibung derselben.

In einer weiteren Versuchsreihe berichtete HUEBSCHMANN 1909 eingehend über seine Beobachtungen an Lebern von nicht an Diabetes erkrankten Menschen. Er fand dabei in 40 % all seiner Leberpräparate glykogengefüllte Kerne, zum Teil in großer Anzahl. Bis auf wenige Ausnahmen lagen diese in hypertrophischen Zellen, deren Protoplasma frei von Glykogen war. Die Häufigkeit und die große Anzahl von Glykogenkernen beim Diabetes mellitus wird von HUEBSCHMANN mit der ausgedehnten Leberhypertrophie in Verbindung gebracht, da er in atrophischen Diabetes-Lebern "abgesehen von wenigen Ausnahmen" keine Glykogenkerne fand. Bei Tumoren und bei "in Wucherung begriffenen Endothelien" konnte HUEBSCHMANN gelegentlich ebenfalls Kernvakuolen feststellen, aber nie Glykogeneinschlüsse konstatieren. Für die Entstehung der Glykogenkerne stellte HUEBSCHMANN

folgende Hypothese auf: Bei Funktionsstörungen der Leber komme es zunächst zu einer erhöhten Tätigkeit und gleichzeitigen Hypertrophie der Leberzellen; durch weitere Schädigung komme es schließlich zu einer Insuffizienz des Kohlenhydratstoffwechsels in der einzelnen Leberzelle; diese Insuffizienz nun werde durch das Stadium der Glykogenkerne zum Teil ausgeglichen. Diese hypothetische Auffassung wollte HUEBSCHMANN auch auf die nichtdiabetischen Fälle wie Stauungsleber, Zirrhosen, Atrophien und Metastasenleber ausgedehnt wissen, da auch dort eine Schädigung des Leberparenchyms mit positiven Kernglykogenbefund und wenig Glykogen im Protoplasma zu finden war. Auch das vereinzelte Vorkommen glykogenhaltiger Kerne in gesunden Lebern wird von HUEBSCHMANN mit den laufend in tierischen Organen stattfindenden physiologischen Ab- und Aufbauvorgängen einzelner Zellelemente erklärt. Er sagt, es fänden sich ja nicht alle Zellen ein und desselben Organes im gleichen Zustand der Aktivität. Da vereinzelter Zellen dadurch zeitweilig mehr Arbeit zufalle als normal, könne es auch in einem gesunden Organ zur Hypertrophie oder Insuffizienz einzelner Zellelemente kommen. Das inkonstante Auftreten der Glykogenkerne unter anscheinend gleichen Verhältnissen erklärt HUEBSCHMANN mit der individuell verschiedenen Reaktion eines Organismus auf den gleichen Reiz. Da der Leberzellkern eine "vikariierende Tätigkeit gegenüber dem Protoplasma" leisten kann, komme es zur Einlagerung von Glykogenen in denselben. Infolge eines Reaktionsunvermögens des Protoplasmas auf bestimmte Reize treffen letztere den Kern stärker als gewöhnlich; daraufhin übernehme dann der Kern einen Teil der Protoplasmafunktion. Erhole sich das Zellplasma jedoch wieder von seiner Insuffizienz und nähme es seine gewohnte

Tätigkeit wieder auf, dann falle von den Kernen der Reiz zur Glykogenspeicherung weg. In einem solchen Ausnahme-stadium ist es nach HUEBSCHMANN möglich, Glykogenkerne in einem mit Glykogen angereicherten Protoplasma zu finden. Die Glykogenkerne würden sich anschließend wieder regenerieren oder aber ihre Substanz sei so geschädigt, daß sie zugrunde gingen.

RÜSSELS und KARAMITSASS Vermutungen über Wechselbeziehungen zwischen Kern- und Plasmaglykogen erhielten 1910 ihre Bestätigung durch die Untersuchungen KLESTADTs, der experimentell den Beweis für die Möglichkeit des Übertritts von Kernglykogen in das Plasma liefern konnte. Als Bedingungen für das Auftreten von Kernglykogen in Leberzellen nennt er den Einfluß der Nahrung, Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, Kreislaufstörungen sowie infektiöse und chemisch-toxische Einflüsse. Je nach Art der Durchtrittsfiguren unterscheidet KLESTADT ein mittelbares und unmittelbares Durchtreten von Kernglykogen ins Protoplasma. Bei dem mittelbaren Durchtritt bleibe die Kernmembran erhalten und zeige selten ein welliges bzw. zackiges Aussehen; das Glykogengebilde werde von ihr durchschnitten. Bei der unmittelbaren Form sei die Kernhülle geborsten und im übrigen sehr dünn.

ROSENBERG konnte in seinen histologischen Untersuchungen über das Leberglykogen ebenfalls die Ergebnisse ASKANAZYs und HUEBSCHMANNs bestätigen. Er fand jedoch in den meisten seiner Präparate stark aufgequollene Kerne, die fünf- bis zehnfach gegenüber der Norm vergrößert waren. Er stellte hinsichtlich der Häufigkeit des Kernglykogens in Leberzellen keinen Unterschied gegenüber dem nichtdiabetischen Material fest; er ist vielmehr der Ansicht, daß die "leeren

Kerne" nichts mit dem Diabetes selbst zu tun haben, sondern der Folgezustand gleichzeitig bestehender Stauungszustände seien. Demgegenüber weist KLESTADT auf seine Beobachtungen mit glykogenfreien Kernen bei ausgesprochenen Stauungszuständen hin.

ARNDT, der 1924 Lebern von Haussäugetieren untersuchte, konnte glykogenhaltige Leberkerne nur sehr selten finden. Er führte diese Beobachtung darauf zurück, daß Tiere gegenüber Menschen meist lebergesund seien.

Interessante Feststellungen machten auch POPPER und WOZASEK, die den Glykogengehalt in der Leberzelle sowohl histologisch als auch chemisch erfaßten. Sie machten die Beobachtung, daß der Plasmaglykogengehalt bei akut Verstorbenen ziemlich hoch, bei solchen nach chronischen und abzehrenden Erkrankungen jedoch sehr niedrig war. Umgekehrt fehlte das Kernglykogen zum größten Teil bei akut Verstorbenen bzw. war nur in geringen Mengen vorhanden; bei chronisch erkrankten Menschen fand sich das Kernglykogen in herdweiser Anhäufung in rund 50 % der Fälle. Nur zweimal wurde dabei das Kernglykogen auch in plasmaglykogenreichen Zellen festgestellt, während sonst die Lebern fast völlig plasmaglykogenfrei waren. Diese Feststellungen stehen im Einklang mit früher genannten Autoren, insbesondere von HUEBSCHMANN, die ebenfalls darauf hinwiesen, daß Kernglykogen fast nur in glykogenfreien Zellen auftritt. Das Kernglykogen wird hauptsächlich in der Läppchenperipherie gefunden, worauf bereits ROSENBERG bei seinen Stauungsbildern hinwies; die Zellen waren außerdem wesentlich größer als die übrigen.

EGER und KLÄRNER untersuchten an ihrem laufenden Sektionsmaterial die Stätten der Glykogenbildung und der Glykogenablagerung und stellten sie Normalfällen, das heißt solchen gegenüber, die aus Gesundheit plötzlich zu Tode kamen. Auch sie konnten die Ergebnisse von POPPER und WOZASEK sowie BURGHARD und PAFFRATH bestätigen, daß der Glykogenabbau zwar sofort nach dem Tode einsetzt, jedoch wesentlich langsamer verläuft als früher angenommen und einige Stunden nach dem Tode zum Stillstand kommt. Auch hinsichtlich der Glykogenablagerung geht EGER bei seinen Untersuchungen konform mit KLESTADT, ARNDT u. a. und sieht die zentrale Glykogenablagerung im Leberläppchen als die normale, die periphere und fleckförmige als die pathologische an. Nach seiner Ansicht kommt der Läppchenperipherie eine Ausweich- und Ersatzfunktion zu, wenn bei hohem Zuckerangebot die zentrale Speicherung nicht ausreicht oder aber die zentrale Abgabe unter pathologischen Bedingungen versagt. Hinsichtlich des Kernglykogens vermutet EGER sogar, daß nur der Kern unter physiologischen Bedingungen in der Lage ist, Glykogen zu bilden, da er in glykogenreichen Lebern höhere Harnsäurewerte nachweisen konnte als in glykogenarmen und in Normallebern höhere als bei Leberkranken. Da die Harnsäure ein Produkt des Kernstoffwechsels ist, erklärt er die hohen Harnsäurewerte mit einer starken Beanspruchung des Kerns und dadurch bedingten funktionellen Umsetzung seiner Substanz.

ALTMANN hingegen sieht die Ursache für das Auftreten von Kernglykogen im Übertritt von Kohlenhydraten aus dem Cytoplasma in den Kern, wobei das hydrophile Glyko-

gen dem Plasma und auch den hydrierten Intermitosechromosomen Wassermoleküle entzieht und so durch Volumenzunahme dem Kern die Blasenform verleiht.

Nach EGER gibt der Kern unter normalen Verhältnissen sein erzeugtes Glykogen gleich an das speicherfähige Protoplasma ab; daher seien die geringen Spuren von Glykogen im Kern färberisch nicht zu erfassen. Unter pathologischen Bedingungen sei die Abgabe des Glykogens aus dem Kern gehemmt, und dann infolge seiner Menge histologisch nachweisbar; dadurch erscheine dann andererseits der Zelleib glykogenfrei. Das gehäufte Auftreten von Glykogenkernen beim Diabetes mellitus führen EGER und KLÄRNER auf Insulinmangel zurück, da normalerweise das Insulin die Abgabe von Glykogen an den Zelleib regelt.

Den Versuchen von FRANK, der bei supravitaler Durchströmung von Menschen- und Kaninchenlebern mit verschieden zusammengesetzten Dextroselösungen reichliches Auftreten von Kernglykogen gefunden hatte, halten EGER und KLÄRNER entgegen, daß den Dextroselösungen sicherlich kein Insulin zugesetzt worden sei.

Bei späteren Untersuchungen über toxische Lebernekrosen setzt EGER die Kerngröße der Leberzelle in Beziehung zu dessen Funktionshemmung und Funktionssteigerung. Bei allylalkoholvergifteten Lebern fand er bei denjenigen, die vorher durch Cystein geschützt waren, wesentlich größere Kerne. Die gleichen Beziehungen zwischen Kerngröße und nekrotroper Wirkung fand er bei Prohepar und dem Sulfonamid Euvernil; dagegen zeigten Penicillin und Streptomycin keine Beeinflussung der Leberzellkerne.

KRARUP und IVERSON berichten ebenfalls von glykogenhaltigen Kernen, welche sie bei zwei jugendlichen Diabetikern fanden, und JOSLIN von Kernvakuolen bei Diabetikerlebern bei gleichzeitiger Abwesenheit des Glykogens im Cytoplasma. Ähnliche Befunde konnten auch WALTHARD und ebenso WARREN vorweisen. WALTHARD machte bei den toxischen Einflüssen besonders auf die Acidose als Ursache für das Auftreten des Kernglykogens aufmerksam. MORGAN und MOWERY untersuchten mit dem Elektronenmikroskop menschliche Leberpräparate. Bei den meisten Kernen des Materials fanden sich glykogenhaltige Einschlüsse, die entweder als schmaler Saum an der Kernperipherie lagen oder als irreguläre Partikel den Kern ausfüllten. Nur selten fanden sie Kerne, welche fast ausschließlich mit Glykogen angefüllt waren.

In den vergangenen Jahren befaßten sich besonders CAZAL und MIROUZE eingehend mit dem Verhalten des Kernglykogens in Leberpunktaten. Auch sie fanden die Kerne mit hellen Vakuolen besonders bei Diabetikern, hormonalen und Stoffwechselstörungen. Die Vakuolen waren zum Teil so groß, daß sie das ganze Zellvolumen einnahmen. Manchmal fanden sie in diesen Vakuolen auch Glykogen. Die Verfasser halten die Erscheinung der Kernvakuolen mit der normalen Zellfunktion vereinbar und stehen auf dem Standpunkt, daß bei entsprechender Widerstandskraft des Individuums gegen eine Krankheit sich diese Vakuolen wieder völlig zurückbilden und daher auch keine Entartungserscheinung darstellen. Das Entstehen der Lochkerne führten CAZAL und MIROUZE auf Änderungen im

Kernstoffwechsel mit Abbau von Nukleoproteiden zurück. Es komme dadurch zur Bildung von Pentosen, Hydrocarbonen und Phosphorlipiden. Der Lochkern erscheine daher als Kennzeichen für eine erheblich stoffwechselgestörte Leber. Die Autoren verweisen dabei auf ihre Beobachtungen, daß Lochkerne vorzugsweise bei Krankheiten ohne klinische Leberinsuffizienz zu finden waren, dagegen nur selten bei Leberschrumpfung und Gelbsucht. Bei Stoffwechselstörungen, insbesondere beim Diabetes mellitus, waren sie sehr häufig anzutreffen. "Aber auch beim Diabetes," so schreibt MIROUZE, "waren sie unbeständig und fehlten in einem Drittel aller untersuchten Fälle; waren sie jedoch vorhanden, so waren sie sehr zahlreich." Dieses unterschiedliche Verhalten beim Diabetes mellitus wird von den Untersuchern den verschiedenartigen physiopathologischen Mechanismen zugeschrieben, die einen Diabetes erzeugen können; besonders der Steroiddiabetes soll durch das regelmäßige Auftreten zahlreicher Lochkerne gekennzeichnet sein.

Die Erscheinungsformen der Kernvakuolen werden von CAZAL und MIROUZE als ein histologisches Zeichen der Adaptation nach SELYE gewertet; sie stellen eine Abwehr- und Alarmreaktion dar. MIROUZE beschreibt die Vakuolen als Gebilde, die von einem Pol des Zellkernes ausgehen und durch eine feine Membran vom übrigen Kern völlig isoliert sind; sie können sich im Durchschnitt bis zu einem Drittel der Kernoberfläche ausbreiten. Bei Färbungen mit Haematoxylin-Eosin waren die Vakuolen optisch leer, da sich das eventuell vorhandene Glykogen im wässrigen Fixiermittel löste.

Wegen des geringen Glykogengehaltes der Vakuolen hält er, in Übereinstimmung mit CAZAL, die von zahlreichen Autoren gebrachte Bezeichnung "glykogenhaltige Zellkerne" für unpassend und schlägt den beschreibenden Ausdruck "vakuolenhaltiger Zellkern" vor. Neben diesen eben erwähnten typischen Kernvakuolen konnte MIROUZE noch mehrere Varianten beobachten. Sie erstreckten sich von der extremen Form des Lochkerns, bei der die Vakuole den ganzen Kern beansprucht, bis zu den seltenen Arten mit sehr schlecht begrenzter Peripherie, die von MIROUZE als "Pseudo-vakuolen" bezeichnet wurden.

Nach MIROUZE sind Zellen mit Lochkernen nicht minderwertiger als andere Zellen. Er stützt seine Ansicht auf die Beobachtung eines Kranken, bei dem er im Zeitabstand von vier Jahren die gleichen Kernvakuolen wiederfand. Auch führt er Beispiele an, welche die Reversibilität dieser Lochkerne beweisen. Nur der diabetische Lochkern wird als mit dieser Krankheit eng verknüpft bezeichnet, aber auch die diabetische Kernvakuole scheint mit dem Rückgang des Diabeteszustandes reversibel zu sein. So konnte bei einer früher von Lochkernen übersäten Diabetesleber während eines insulinbedingten hypoglykämischen Komas ein völliges Verschwinden dieser Kernvakuolen festgestellt werden.

Vor einiger Zeit berichtete COSSEL über elektronenmikroskopische Untersuchungen an vier Leberpunktaten von drei stoffwechselkompensierten Diabetikern und einem Nichtdiabetiker. In allen vier Fällen wurden reichlich Lochkerne gefunden. COSSEL teilt mit, daß

diese Kerne größer als gewöhnliche Zellkerne seien; ihre Peripherie werde von einer schmalen Zone fädig-granulären Zellplasmas umgeben, in welcher der Nukleolus liege. Der Rand dieser Kerne war meist stark wellig. COSSEL widerlegte auf Grund seiner Untersuchungen die Behauptung MACARYs und später IZARDs, daß die Vakuolen im Nukleolus entstünden, und bestätigt somit die Untersuchungsergebnisse von CAZAL und MIROUZE. Eine Entstehung der Vakuolen infolge Fixierungsartefakte oder durch autolytische Vorgänge wird verneint. Die Entstehung der Lochkerne hält COSSEL für den Ausdruck einer starken Belastung der Leberepithelzelle; dabei komme es zu einer quantitativen Verschiebung zugunsten der Desoxyribonukleinsäure im Kern. Gleichzeitig wurde eine besonders dichte Ansammlung von Ribonukleinsäure an der Kernmembran festgestellt, die an die Möglichkeit der Lochkernentstehung durch vermehrte Ausschleusung von Kernsubstanz denken läßt.

ER G E B N I S S E

Die Häufigkeit der Lochkerne im gesamten Untersuchungsgut

Überblickt man sämtliche 625 Präparate hinsichtlich des zahlenmäßigen Auftretens von Lochkernen, so läßt sich feststellen, daß in 407 Fällen (65 %) keine Kernvakuolen zu beobachten waren; die übrigen 218 Präparate (35 %) wiesen Lochkerne in geringer bis sehr großer Anzahl auf. Dabei konnte der Stärkegrad III und IV allein in 84 Präparaten (13 %) festgestellt werden.

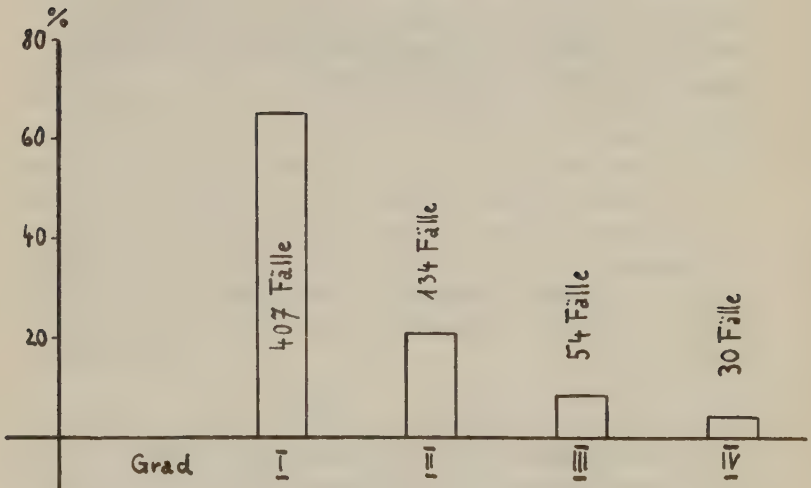


Abb. 1: Die Häufigkeit der Lochkerne im gesamten Untersuchungsgut (625 Leberpunktate) unter Berücksichtigung der Stärkegrade.

Die Häufigkeit der Lochkerne bei verschiedenem
Lebensalter

Das mengenmäßige Auftreten der Lochkerne bei verschiedenem Lebensalter wurde ebenfalls geprüft. Dafür wurden die Leberpunktate in sieben Altersgruppen von je zehn Jahren unterteilt.

Alters- gruppe	männl.		weibl.	
	ohne Lochkernen	mit Lochkernen	ohne Lochkernen	mit Lochkernen
0 - 20 J.	5	4	3	2
21 - 30 J.	22	8	10	6
31 - 40 J.	72	19	17	7
41 - 50 J.	87	43	23	13
51 - 60 J.	94	51	24	21
61 - 70 J.	36	26	12	13
über 70 J.	1	3	1	2
	317	154	90	64

Der geringe Anfall von Präparaten im Kinder-, Jugend- und Greisenalter ließ eine Beurteilung dieser Altersgruppen nicht zu. Die folgende graphische Darstellung zeigt bei den übrigen Altersgruppen mit zunehmenden Lebensjahren ein fast lineares Ansteigen der lochkernhaltigen Präparate.

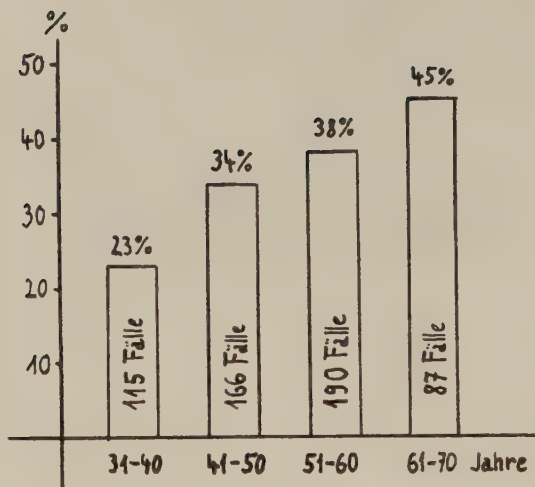


Abb. 2: Die Häufigkeit von Lochkernen bei verschiedenem Lebensalter. Die Prozentzahlen beziehen sich auf den Anteil lochkernhaltiger Präparate in der jeweiligen Altersstufe, die Zahlenangaben auf die Gesamtzahl der untersuchten Fälle je Altersstufe.

Lochkerne und Geschlecht

Das gesamte Untersuchungsgut gliederte sich, nach Geschlechtern unterteilt, in 471 Präparate von Männern und 154 Präparate von Frauen, das entspricht einem Prozentsatz von rund 75 % zu rund 25 %. Bei den Männern waren in rund 33 % der Fälle (= 154 Präparate) Kernvakuolen zu beobachten; mit 64 weiblichen lochkernhaltigen Leberpunktaten (41 %) lagen diese prozentual noch über denen der männlichen.

Schließlich wurden die verschiedenen Altersgruppen noch getrennt nach Geschlecht einander gegenübergestellt. Das schon vorher beobachtete lineare An-

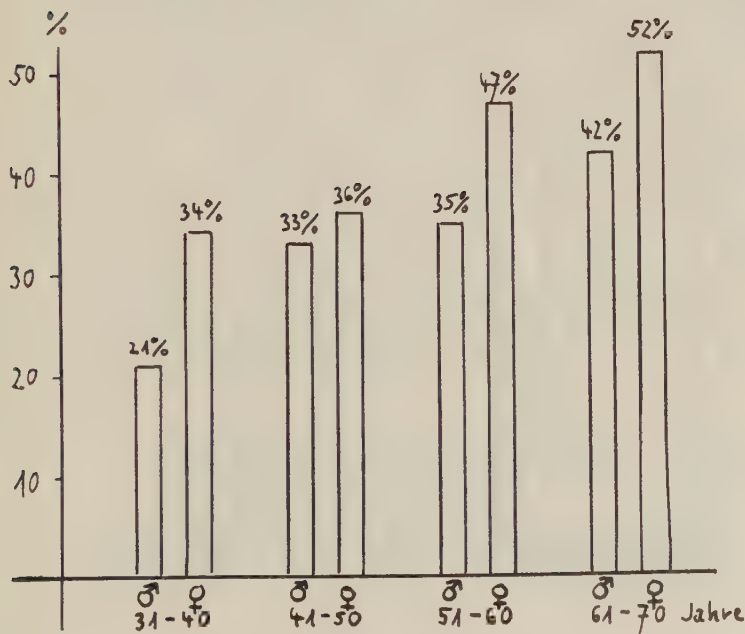


Abb. 3: Die Häufigkeit von Lochkernen getrennt nach Geschlecht und Altersgruppen.

steigen der lochkernhaltigen Präparate mit zunehmendem Alter konnte hier bei beiden Geschlechtern in gleicher Weise beobachtet werden; dabei liegen die Prozentzahlen der weiblichen Präparate immer leicht über denen der männlichen (s. Abb. 3).

Punktate von lebergesunden Personen

Es wurden 37 Punktate von Lebergesunden auf ihre Häufigkeit an Lochkernen hin untersucht. 29 mal waren keine Lochkerne festzustellen (78 %). Der Stärkegrad II fand sich in vier Punktaten. Die Lochkerne waren meist in der Nähe der Zentralvenen und nur manchmal in der Azinusperipherie nachzuweisen. In weiteren vier Präparaten

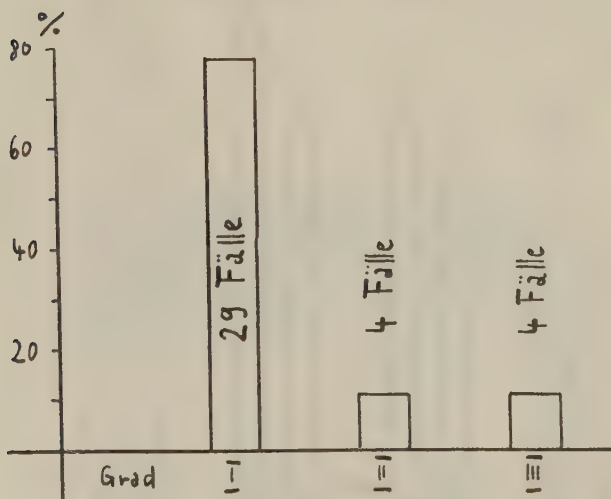


Abb. 4: Die Häufigkeit der Lochkerne bei Lebergesunden (n = 37).

fand sich der Stärkegrad III; die topische Verteilung der Kernvakuolen zeigte hier eine stetige Zunahme vom Zentrum zur Peripherie des Läppchens hin. Die klinische Anamnese zeigte bei diesen Punktaten keine Besonderheiten; bei allen waren die Serumlabilitätstests normal. Der Stärkegrad IV konnte bei keinem einzigen Schnitt dieser Gruppe festgestellt werden.

Leberpunktate bei akuter Hepatitis

Bei all diesen Fällen war klinisch wie pathologisch eine akute Hepatitis nachzuweisen. 20 von 29 Präparate (= 69 %) dieser Gruppe wiesen keine Lochkerne auf. In weiteren sieben Präparaten (24 %) konnten nur wenige vakuolenhaltige Kerne vorgefunden werden. Während der Stärkegrad III (viele Lochkerne) in keinem Schnitt in Erscheinung trat, waren zwei Präparate mit sehr vielen Lochkernen (Stärkegrad IV) vorhanden. Klinisch bestand bei einem dieser Fälle ein schwerster Ikterus, bei dem anderen waren eine Cholecystektomie und eine Lues vor 10 Jahren vorausgegangen. Die Vakuolen bestanden in beiden Fällen meist aus zwei bis drei kleinen Bläschen in einem nur leicht vergrößerten Kern, während im allgemeinen bei Stärke IV der Kern von einer einzigen größeren Blase angefüllt war.

Das Auftreten von Lochkernen bei der chronischen Hepatitis

136 Punktate ließen sich zu dieser Gruppe zusammenstellen. Sie umfaßt Präparate mit Frühbildern der

chronischen Form bis zu denjenigen, die eben beginnenden Umbau im Sinne der Zirrhose zeigten. 87 Präparate (64 %) waren ohne Lochkerne; in weiteren 31 Punktaten ließen sich nur sehr wenig Vakuolen entsprechend dem Stärkegrad II feststellen. Meist waren sie über das ganze Präparat verteilt und im Zentrum oder der Lappchen-peripherie lokalisiert; die kleinblasige Form, das heißt zwei bis drei kleine Vakuolen in einem Kern, überwog; auch gruppenförmige Anordnung der Lochkerne sah man des öfteren. In 13 Präparaten fanden sich viele Kerne mit Vakuolen; unter diesen Fällen waren einige Diabetiker sowie eine toxische Schädigung durch Neoteben. Den Stärkegrad IV an Lochkernen wiesen 5 Punktate (4 %) auf. In einem dieser Fälle war die Lochkernanhäufung derart massiv, daß eine Lokalisierung im Bereich der Lappchen nicht mehr möglich war. Die Vakuolen traten dabei in einzelnen wie auch in mehreren kleinen Bläschen im Kern auf. Histopathologisch handelte es sich um eine floride chronische Hepatitis. Die Anamnese gab keine Auskunft über die mögliche Ursache dieses massenhaften Auftretens von Lochkernen.

Der Zustand nach Hepatitis im Hinblick auf das Auftreten von Lochkernen

211 mal konnte ein solcher Zustand nach Hepatitis-erkrankung aufgefunden werden. Pathologisch-anatomisch gehörten zu dieser Gruppe Bilder mit wechselnd stark verändertem Gewebsbild sowie auch solche mit stärkerer Verfettung. Dem Stärkegrad III und IV gehörten hier

25 Punktate an, das waren 12 %. In 68 % der Fälle (= 143 Präparate) fand sich kein einziger vakuolenhaltiger Kern. Die restlichen 43 Punktate (20 %) entfielen auf den Stärkegrad II; bei ihnen wurden nur ganz vereinzelt Lochkerne festgestellt. Das Ergebnis dieser Gruppe ähnelt dem der vorangegangenen chronischen Hepatitisfälle.

Die Hepatitisformen in ihrer Gesamtheit,
stärkegradmäßig eingeteilt nach der Häufig-
keit von Lochkernen

Faßt man sämtliche Formen der floriden oder schon abgeheilten Hepatitis zusammen, so lassen sich bei insgesamt 376 Fällen 250 Präparate finden, welche loch-

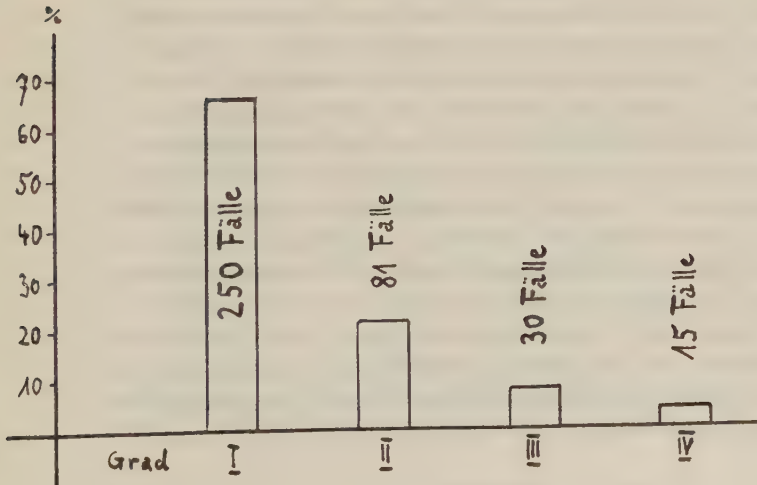


Abb. 5: Die Hepatitisformen in ihrer Gesamtheit, stärkegradmäßig eingeteilt nach dem Auftreten von Lochkernen (n = 376)

kernfrei sind; das entspricht einem Prozentsatz von 66,5. Ihnen stehen 45 Punktate gegenüber, die den Stärkegrad III und IV an Lochkernen aufzuweisen haben; das sind 12 %; sie unterteilen sich in 8 % mit vielen und 4 % mit sehr vielen Kernvakuolen. In den übrigen 81 Schnitten waren nur wenige Kerne nachzuweisen, welche Vakuolen enthielten (21,5 %). Die Hepatitisformen in ihrer Gesamtheit zeigen demnach hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Lochkernen in den Punktaten folgendes Bild: Zwei Drittel lochkernfreien Punktaten stehen ein Drittel lochkernhaltiger gegenüber.

Die Leberzirrhosen

Beobachtungen über das Auftreten von Lochkernen in 69 Punktaten

Es kamen Präparate zur Untersuchung mit beginnender bis stark ausgeprägter Zirrhose. Weitere 13 Fälle von Zirrhose, bei denen gleichzeitig ein Diabetes mellitus bestand, wurden nicht berücksichtigt. Sie werden bei der Gruppe der Diabetesfälle angeführt. Ohne Kernvakuolen waren 49 Präparate (= 71 %), die übrigen 20 (= 29 %) waren lochkernhaltige Schnitte. 9 % dieser Punktate wiesen viele bis sehr viele Lochkerne auf, gehörten also zum Stärkegrad III und IV. Die Lokalisation der vakuolenhaltigen Kerne war, ebenso wie in den früheren Gruppen, nicht einheitlich. Fanden sich nur wenige Kernvakuolen in einem Schnitt, so lagen diese meist in Gruppen von 3 bis 4 Stück in der Nachbarschaft der Zentralvene oder der Glisson'

schen Dreiecke. Traten hingegen die Kernvakuolen zahlreicher auf, so zeigte die Anordnung im Läppchen vom Zentrum zur Peripherie hin eine allmähliche Zunahme solch veränderter Kerne, das heißt die Anordnung erschien im Schnitt dreieckförmig, wobei die Spitze des Dreiecks an der Zentralvene, die Basis im Bereich der Glisson'schen Dreiecke lag. Gehörten die Punktate dem Stärkegrad IV an, so war meist eine Abgrenzung der Kernvakuolen auf bestimmte Läppchenbezirke nicht mehr möglich.

Die Häufigkeit des Auftretens von Lochkernen bei Fettlebern

144 Punktate mit unterschiedlicher Verfettung des Lebergewebes wurden auf ihr Vorkommen von Kernvakuolen untersucht. Die bestehende Grunderkrankung wurde dabei unberücksichtigt gelassen. Während in 75 Präparaten keine Lochkerne festzustellen waren (= 60,5 %), zeigten 49 Punktate vakuolenhaltige Kerne, davon allein 23 Präparate (= 18,5 %) mit vielen und sehr vielen Lochkernen. Besondere, möglicherweise für diese Gruppe typische Lokalisationen, konnten nicht festgestellt werden; doch fanden sich die vakuolenhaltigen Kerne meist in Läppchenbezirken, deren Verfettung nur gering war.

Cholangitis bzw. Cholangiohepatitis mit oder ohne Cholestase

Bei diesen Formen der Leberentzündung konnten

25 Punktate untersucht werden. Je zweimal fanden sich in Schnitten viele oder sehr viele Lochkerne; bei der geringen Anzahl von Präparaten entsprach das einem Prozentsatz von 16 %. In weiteren sieben Punktaten konnten nur sehr wenige veränderte Kerne aufgefunden werden (= 28 %). Die restlichen 46 %, das waren 14 Präparate, zeigten keine Lochkerne. Insgesamt weist diese Gruppe gegenüber den vorher untersuchten eine leichte Abnahme der lochkernfreien Schnitte (8 - 10 %) auf zugunsten des Stärkegrades II mit vereinzelter Auftreten von Kernvakuolen.

Das Auftreten von Lochkernen bei toxischer Schädigung des Lebergewebes

Ein ähnliches Verhalten wie die vorangehende Gruppe zeigten die hier zusammengefaßten Präparate. Es handelte sich um Punktate mit toxischer Schädigung des Lebergewebes, hervorgerufen teils durch exogene Gifte, teils durch tuberkulöse bzw. neoplastische Veränderungen von Organen. Nur die Hälfte dieser Präparate (12) waren lochkernfrei; 21 % entsprachen mit ihrer Häufigkeit an Kernvakuolen dem Stärkegrad III und IV. Weitere 29 % der Punktate ließen in ihren Schnitten vereinzelte Lochkerne erkennen. Von allen bisher überprüften Gruppen war diese diejenige, welche die meisten Präparate mit Lochkernen aufwies. Allerdings die Anzahl der Präparate war gering.

Punktate mit verschiedenen Grundkrankheiten

In dieser Sammelgruppe wurden alle diejenigen Leberpunktate zusammengefaßt, die entweder keine eindeutige histologische Diagnosestellung zuließen oder um seltener auftretende Krankheitsbilder, wie Haemosiderose, Thorotrastschädigung der Leber, konstitutioneller und erworbener nicht haemolytischer Ikterus u. a. 28 Punktate umfaßt diese Gruppe. Auch hier konnten ähnliche prozentuale Verhältnisse der einzelnen Stärkegrade zueinander wie bei den vorangegangenen Gruppen verzeichnet werden: 18 Präparate waren lochkernfrei (64 %), 5 weitere waren dem Stärkegrad II zuzuordnen, und weitere 5 (18 %) Präparate waren von vielen bzw. sehr vielen Kernvakuolen durchsetzt.

Das Vorkommen von Lochkernen beim Diabetes mellitus

Diese Gruppe ist gekennzeichnet durch ein vermehrtes Auftreten von Lochkernen in den Leberzellen. Von den insgesamt 42 untersuchten Präparaten wiesen allein 35, das sind 83 %, vakuolenhaltige Kerne auf. Allerdings überwog der Anteil mit dem Stärkegrad II; er machte allein 59,5 % aus. Viele und sehr viele Lochkerne fanden sich in 24 % der Punktate. Dagegen ist der Anteil der lochkernfreien Schnitte mit 17 % in dieser Gruppe auffallend gering. Die Verteilung der vakuolenhaltigen Kerne im Läppchen war dagegen uncharakteristisch und entsprach den

Beobachtungen bei den anderen Gruppen. Unberücksichtigt blieben bei den Diabetespunktaten die histopathologischen Leberveränderungen. Auch die Frage, ob der Diabetes behandelt oder unbehandelt war, konnte nicht mehr geklärt werden.

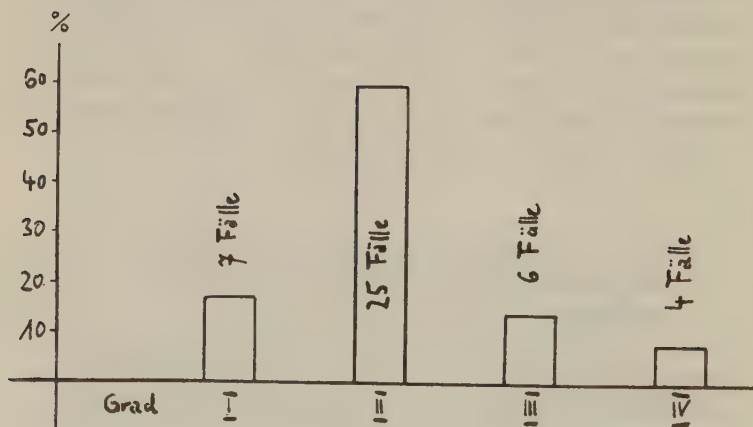


Abb. 6: Gehäuftes Auftreten von Lochkernen bei Diabetes mellitus (42 Fälle)

B E S P R E C H U N G D E R E R G E B N I S S E

Die vorliegenden Untersuchungen haben als wesentlichste Ergebnisse gezeigt, daß

- a) Lochkerne in der Leber des Diabetikers häufiger als beim Nichtdiabetiker vorkommen,
- b) Lochkerne bei allen Formen der Lebererkrankungen nachweisbar sein können,
- c) Lochkerne auch beim lebergesunden Menschen zu beobachten sind und
- d) altersbedingte Unterschiede in der Lochkernhäufigkeit bestehen.

Von den insgesamt 625 untersuchten, bioptisch gewonnenen Leberpunktaten waren Zweidrittel frei von Lochkernen. Beziehungen zwischen der Häufigkeit von Lochkernen und der Art und Schwere der Erkrankung bzw. deren Verlauf und Dauer, soweit diese Daten aus den uns zur Verfügung stehenden anamnestischen Angaben ersichtlich waren, ließen sich mit Ausnahme des Diabetes nicht erkennen. Aus der Literatur ist bekannt, daß Lochkerne auch bei Virushepatitis (ALTMANN), Leberzirrhose, Chlorpromazinvergiftung (DAVID), infektiöser Darmerkrankung und selbst in der kindlichen Leber (MAHNKE und GANTEN-

BEIN) auftreten können. Ihr Prozentsatz beträgt nach den eigenen Untersuchungen rund 33 %, wobei stärkere Grade des Lochkernbefalles nur in rund 10 % aller Fälle auftraten. Die Untersuchungsgruppen mit toxischen Parenchymschäden und cholangitischen Lebererkrankungen zeigten einen statistisch nicht signifikanten und wohl nur durch die kleine Zahl bedingten, gering erhöhten Prozentsatz der Lochkernhäufigkeit.

Nicht ohne Bedeutung für das Vorkommen von Lochkernen scheint das Lebensalter zu sein. Bei der Auswertung unseres gesamten Materials ohne Rücksicht auf bestehende Grundkrankheiten zeichnete sich eine stetige Zunahme der Lochkernhäufigkeit mit fortschreitendem Alter ab. Statistisch fanden sich bei den Männern im χ^2 -Test zwischen den Altersgruppen auffällige Unterschiede ($P < 5 \%$), bei den Frauen dagegen waren Altersunterschiede nicht zu sichern. Faßte man die Fallzahlen beider Geschlechter zusammen, nachdem die Geschlechtsunterschiede durch ein Standardisierungsverfahren eliminiert worden waren, so erwiesen sich die Häufigkeitsunterschiede im Lochkernbefall zwischen den Altersklassen als statistisch gesichert ($\chi^2 = 11,178$, Freiheitsgrade 6, $P < 1 \%$).

Ursächlich kann für diese Beobachtung, die auch LORENZ machte, allein die Tatsache als Erklärung ausreichen, daß mit zunehmendem Alter die Zahl der Diabetiker und Praediabetiker zunimmt. Insbesondere der schwer fassbaren Zahl der Praediabetiker dürfte hierbei eine nicht unwesentliche Bedeutung zukommen,

da sich nach KALK bei Praediabetikern Lochkerne schon Jahre vor der klinischen Manifestierung der Zuckerkrankheit finden.

Die Punktate bei lebergesunden Menschen waren zwar zu einem hohen Prozentsatz (78 %) frei von Lochkernen, bei einigen Präparaten konnten aber mehrere und vereinzelt auch viele Lochkerne aufgefunden werden. Ein massives Auftreten, entsprechend dem Stärkegrad IV, wurde jedoch in keinem Fall beobachtet. Dieses Ergebnis ist insofern auffällig, als es im bisherigen Schrifttum nicht aufgeführt ist. Es steht außerdem im Gegensatz zu den Beobachtungen von LORENZ, der bei 17 gesunden Personen in keinem einzigen Punktat Kernvakuolen feststellen konnte. Berücksichtigt man jedoch die schon früher in dieser Arbeit angeführte Tatsache, daß manche Präparate, von denen mehrere Schnitte angefertigt wurden, nur in einem einzigen Schnitt vereinzelt Lochkerne aufwiesen, so sind die gegensätzlichen Ergebnisse erklärlich. Weitere Beobachtungen an einem größeren Untersuchungsgut wären allerdings angebracht. Hält man im übrigen das Auftreten von Lochkernen, im Einklang mit der Auffassung CAZAL und MIROUZE, für reversible Erscheinungen im Rahmen der Adaptation, so ist ein vereinzelttes Auftreten von Lochkernen in feingeweblich gesunden Lebern nichts Auffälliges.

Das gehäufte Auftreten von Lochkernen in der Leber von Diabeteskranken stimmt mit den in der Literatur bisher vorliegenden Beobachtungen überein. So fanden HOLLE in 84 % Lochkerne, TISZAI und Mit-

arbeiter in 73 %, ZSCHÖCH und MOHNIKE in 62 % (Kontrollen bei Nichtdiabetikern 32 %) und TABAK und Mitarbeiter in 35 %. In den eigenen Versuchen betrug der Prozentsatz 83. Während CAZAL und MIROUZE, aber auch LORENZ, in ihren Arbeiten mitteilten, daß sie in allen Punkten von Diabeteskranken ein sehr massives Auftreten von Lochkernen beobachteten, konnte dieses Ergebnis von uns nicht bestätigt werden. Von den im eigenen Untersuchungsgut ausgewerteten 42 Leberpunktaten war nur bei 10, das heißt in 23,5 %, ein reichliches Vorkommen von Lochkernen zu verzeichnen. Dagegen war der Anteil an Präparaten, die nur wenige Lochkerne aufwiesen, gegenüber den anderen Krankheitsgruppen auf 49,5 % deutlich erhöht. Abb. 6 läßt z. B. im Vergleich mit Abb. 4 und 5 eindeutig erkennen, daß sich die prozentuale Einbuße des Anteils an lochkernfreien Präparaten zu Dreiviertel auf den Stärkegrad II, aber nur zu einem Viertel auf die Stärkegrade III und IV verteilt. Für eine Überprüfung der Frage, ob eine Häufung von Lochkernen mit zunehmender Diabetesdauer auftritt, wie sie TABAK und Mitarbeiter annehmen, war unser Material nicht geeignet. Im Gegensatz zu Befunden von BAIER, ROTHER, BAUER und KNICK fanden sich Lochkerne auch bei jugendlichen Diabetikern.

Bei der statistischen Überprüfung der Lochkernhäufigkeiten bei Gesunden und Diabetikern, bei Diabetikern und den übrigen Kranken, bei Diabetikern und Patienten mit Fettleber zeigten sich statistisch gesicherte Unterschiede in der Lochkernhäufigkeit bei den Versuchsgruppen. Die Tests wurden an von Alters- und Geschlechtsunterschieden nicht bereinigtem Material durchgeführt. Dies war bei der insge-

samt geringen Zahl der Fälle nicht sinnvoll, da hierbei eine Atomisierung des Materials zu erwarten gewesen wäre. Außerdem zeigte es sich, daß selbst mit dem ungereinigten Zahlenmaterial die Unterschiede in den Lochkernhäufigkeiten bei Diabetes, verglichen mit Gesunden und mit den anderen Krankenstatistiken, so signifikant waren, daß man demgegenüber die durch Alters- und Geschlechtsunterschiede bedingten Inhomogenitäten vernachlässigen konnte. Die Hypothese, es bestünden keine echten Unterschiede zwischen den Lochkernhäufigkeiten, kann mit einer ganz geringen Irrtumswahrscheinlichkeit abgelehnt werden ($P < 0,05 \%$).

Bei der Prüfung der Häufigkeitsunterschiede zwischen Diabetikern und Patienten mit toxischen Leberschäden waren diese statistisch nur auffällig ($1 \% < P \leq 5 \%$). Hier könnten möglicherweise Unterschiede in der Alters- oder Geschlechtsverteilung eine Rolle spielen, die gegebenenfalls nach einer groben Aufgliederung der Fallzahlen in zwei Altersgruppen (z. B. Patienten unter 50 Jahre zu Patienten über 50 Jahre) eliminiert werden könnten. Die Prüfung der Unterschiede zwischen den Kranken ohne Diabetes insgesamt und den Gesunden ergab statistisch keine gesicherten Abweichungen ($P > 5 \%$). Bei der Prüfung der Unterschiede zwischen den Gesunden und allen Kranken einschließlich der Diabetiker fanden sich statistisch auffällige Unterschiede ($P < 5 \%$). Dies ist nur auf den geringen Anteil der Diabetiker zurückzuführen. Bei zukünftigen Untersuchungen müßte also auch auf das Vorhandensein von Diabetikern im Untersuchungsmaterial geachtet werden, da schon wenige Diabetiker Häufigkeitsunterschiede im Gesamtmaterial vortäuschen können.

Z U S A M M E N F A S S U N G

625 bioptisch gewonnene Leberpunktate wurden auf Vorkommen und Häufigkeit von Lochkernen überprüft. Das Untersuchungsgut umfaßte Punktate von lebergesunden, leberkranken und an Diabetes mellitus erkrankten Menschen. Es wurde versucht, genaue Angaben über krankheits-, geschlechts- und altersbedingte Unterschiede in der Lochkernhäufigkeit festzustellen. Die Ergebnisse wurden statistisch geprüft.

Folgende Ergebnisse konnten aufgezeigt werden:

- a) Lochkerne sind in der Leber des Diabetikers signifikant häufiger als beim Nichtdiabetiker.
- b) Lochkerne kommen in etwa 33 % der Fälle bei allen Formen der Lebererkrankungen vor.
- c) Lochkerne sind in etwa 20 % der Fälle auch beim lebergesunden Menschen zu beobachten.
- d) Es bestehen insofern altersbedingte Unterschiede, als mit zunehmendem Lebensalter die Zahl der Fälle mit Lochkernen zunimmt.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- ALTMANN, H.W. Morphologische Grundlagen der Kernfunktion.
Dtsch. med. Wschr. 1953, 1779
- Morphologische Beiträge zur Kenntnis des Leberstoffwechsels und seiner Störungen.
Dtsch. med. J. 1953, 429
- ARNDT, H.J. Vergleichend-histologische Beiträge zur Kenntnis des Leberglykogens.
Virchows Arch. Path. Anat. 253, 254 (1924)
- ASKANAZY, M. Diskussionsbemerkung zu Huebschmanns Vortrag "Über Glykogenablagerung in den Zellkernen, besonders bei Diabetes"
Verh. Dtsch. Ges. Path. 1907, 35
- ASKANAZY, M. und
P. HUEBSCHMANN Über Glykogenschwellung der Leberzellkerne, besonders bei Diabetes.
Zbl. allg. Path. 18, 641 (1907)
- BAIER, H.,
F. Rother,
H. BAUER und
B. KNICK Leberbiopsische Befunde bei verschiedenen Formen von Diabetes mellitus.
Münch. med. Wschr. 1965, 89
- BEST, F. Glykogen in Leberkernen.
Verh. dtsch. Ges. Path. 1907, 264
- BURGHARD und
PAFFRATH zit. nach EGER, W. u. CH. KLÄRNER
- CAZAL, P. Le diagnostic des affections hépatique. Etude iconographique.
Histopathologie du Foie. Masson, Paris, 1953, S. 118 - 122
- CAZAL, P. et
J. MIROUZE Les noyaux vacuaires.
Presse méd. 1951, 571
- COSSEL, L. Elektronenmikroskopische Befunde an den sog. Lochkernen in menschlichen Leber-epithelzellen.
Frankf. Zschr. Path. 72, 115 - 122 (1962)

- COYNE, P. - zit. n. ASKANAZY, M. u. P. HUEBSCHMANN
- DAVID, H. Experimentelle Veränderungen nach kurzfristiger und chronischer Gabe von Chlorpromazin.
Z. exper. Med. 128, 471 (1957)
- EGER, W. Beiträge zur experimentellen Lebernekrose, zu ihrer Entstehung und ihrer Verhütung.
Acta Hepatolog. 3, 57 (1955)
- Der Einfluß von Dextran und Zymosan auf die toxische Lebernekrose.
Acta Hepatolog. 4, 77 (1956)
- EGER, W. und CH. KLÄRNER Über Glykogenbildung und Glykogenablagern in der menschlichen Leber.
Virchows Arch. path. Anat. 315, 135 (1948)
- EHRlich, P. Über das Vorkommen von Glykogen im diabetischen und normalen Organismus.
Zschr. klin. Med. 1883, 33
- FRANK, A. - zit. n. LORENZ, S.
- FRERICHS, K. - zit. n. HUEBSCHMANN, P.
- HOLLE, G. Pathologische Anatomie der Beziehungen zwischen Leber und Pankreas.
Acta hepato-splen. 6, 125 und 204 (1959)
- HUEBSCHMANN, P. Über Glykogenablagern in den Zellkernen, besonders bei Diabetes.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 1907, 35
- Über Glykogenablagern im Zellkern.
Frankf. Zschr. Path. 3, 413 (1909)
- IZARD, J. Étude en microscopie électronique de l'hépatocyte humain normal et pathologique.
R. Lion, Toulouse, 1950
- JOSLIN, P. The Treatment of diabetes mellitus.
Lea u. Febiger, Philadelphia 1947, S. 219
- KALK, H. Über die Fettleber des Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Diabetes.
Schweiz. med. Wschr. 1959, 1119
- Über die Fettleber.
Münch. med. Wschr. 1965, 1141

- KARAMITSAS, J. Über das Vorkommen von Glykogen in den Kernen von Leberzellen. Virchows Arch. path. Anat. 194, 439 (1908)
- KLESTADT, W. Über Glykogenablagerung. Erg. allg. Path. 15, 394 (1911)
- Beiträge zur Kenntnis des Kernglykogens. Frankf. Zschr. Path. 4, 444 (1910)
- KRARUP, N.B. and P. IVERSON Enlargement of the liver in diabetes mellitus. Act. med. Scand. 105, 433 (1940)
- LORENZ, S. Über das Kernglykogen der Leber. Zbl. allg. Path. 92, 437 (1954)
- MACARY, J. Recherches histochimiques et histophysiologiques sur le foie humain normal et pathologique prélevé par ponction biopsie. Biol. méd. (Paris) 43, 345, 481 (1954)
- MAHNKE, P. und B. GANTENBEIN Zur Häufigkeit und Problematik des Kernglykogens in der kindlichen Leber. Acta hepato-splen. 12, 321 (1965)
- MEIXNER, K. Mikroskopischer Glykogennachweis. Münch. med. Wschr. 1906, 2175
- MIROUZE, J. L'état du Foie dans le Diabète Humain. Rèv. int. Hépat. (Paris) 3, 354 - 359 (1953)
- MORGAN, C. and R.W. MOVERY Demonstration of glykogen in the humain liver by the electron microscope. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (New York) 76, 850 (1951)
- PODWYSOTZKY - Zit. n. KLESTADT, W.
- POPPER, H. und F. SCHAFFER Die Leber, Struktur und Funktion. Thieme, Stuttgart, 1961
- POPPER, H. und O. WOZASEK Zur Kenntnis des Glykogengehaltes der Leichenleber. Virchows Arch. path. Anat. 279, 819 (1931)
- RÖSSLE, R. Diskussionsbemerkung zu Huebschmanns Vortrag "Über Glykogenablagerung in den Leberzellkernen besonders bei Diabetes" Verh. Dtsch. Ges. Path. 1907, 35
- ROSENBERG, O. Histologische Untersuchungen über das Leberglykogen. Beitr. path. Anat. 49, 284 (1910)

TABÁČ, A.,
H.G. LANGSCH und
L. COSSEL

Morphologische und klinische Befunde
an der Leber bei Diabetes mellitus.
Dtsch. Zschr. Verdauungs- u. Stoffw.
Krh. 26, 188 (1966)

TISZAI, J.,
J. KOVACS und
K. KOVACS

Leberveränderungen bei Diabetes mellitus.
Z. ges. inn. Med. 15, 1010 (1960)

WARREN, S.

The Pathology of the Diabetes mellitus.
Lea & Febiger, Philadelphia, 1938

WALTHARD, B.

— Zit. n. LORENZ, S.

ZSCHOCH, H. und
G. MOHNIKE

— Zit. nach TABAC

An dieser Stelle gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. H. Bredt, der mir durch sein Entgegenkommen diese Arbeit an seinem Institut ermöglicht hat sowie für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Prof. Dr. Dr. W. Busanny-Caspari sei ganz besonders gedankt, daß er mir nach freundlicher Überlassung des Themas zur Dissertation jede nur mögliche Unterstützung bis zum Abschluß der Arbeit angedeihen ließ.

Auch Herrn Prof. Dr. Dr. Koller, Direktor des Institutes für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, und Herrn Dr. Fassl sei auch an dieser Stelle für ihre bereitwillige Beratung und Hilfe herzlich gedankt.

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 1. Juni 1924 in Mainz als Sohn des Chemikers Dr. Otto Kemmer und seiner Ehefrau Käte geb. Schmitt geboren. Nach 4-jährigem Grundschulbesuch erfolgte meine weitere Unterrichtung am Humanistischen Gymnasium zu Mainz. Dort legte ich im Februar 1942 auch die Reifeprüfung ab. Anschließend wurde ich zum Wehrdienst eingezogen und befand mich bis zum Kriegsende auf verschiedenen Kriegsschauplätzen. Im Mai 1945 kam ich in amerikanische Kriegsgefangenschaft, aus der ich 1946 entlassen wurde.

Nach kurzem Einsatz zur Entrümmern und Aufbauarbeiten an der neu geschaffenen Universität Mainz, begann ich dort mein Studium zunächst an der naturwissenschaftlichen und anschließend an der medizinischen Fakultät. Nach vier vorklinischen Semestern legte ich das Physikum ab und setzte mein klinisches Studium an der gleichen Universität fort. 1952 bestand ich das medizinische Staatsexamen.

Nach einem mehrmonatigen Hospitieren in den Laboratorien der Inneren Klinik (Prof. Voit) begann ich zunächst meine Pflichtassistentenzeit an der internistischen Privatklinik in Bad Wiessee. Das Ende der Pflichtassistentenzeit verbrachte ich auf der chirurgischen und der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung eines Mainzer Krankenhauses. Bis 1957 blieb ich an dem gleichen Hause als Planassistent und vervollkommnete meine Kenntnisse auf dem Gebiet der kleinen Chirurgie sowie der gynäkologischen und geburtshilflichen Operationstechnik. Anschließend übernahm ich die Stelle des

1. Assistenten an der Chirurgischen und Unfallabteilung des Krankenhauses Oberwesel, dem gleichzeitig eine geburtshilflich-gynäkologische Abteilung angegliedert war. Ich beendete dort meine Fachausbildung auf dem Gebiete der Chirurgie, führte die gesamte pathologische Geburtshilfe, Kaiserschnitte und gynäkologische Totaloperationen selbsttätig durch und erwarb mir sämtliche des berufsgenossenschaftlichen D-Arztverfahrens einschließlich der konservativen und operativen Frakturbehandlung.

Seit Januar 1962 bekleidete ich als Facharzt für Chirurgie die Stelle eines Oberarztes auf der Chirurgischen und Unfallabteilung des Kreiskrankenhauses in Prüm (Eifel). Ich führte während dieser Zeit dort sämtliche anfallenden Operationen einschließlich der Knochenchirurgie durch und vertrat den Chefarzt während Urlaub und Krankheit. 1967 wurde mein dortiges Vertragsverhältnis wegen Umorganisation des Krankenhauses und Übernahme durch einen anderen Krankenhaus-träger gelöst. Seit Juli 1967 habe ich mich zunächst als praktischer Arzt in Leverkusen 6, Warthestraße 3, niedergelassen.

